

# Удосконалення терапії хворих на обмежену склеродермію

Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В.

*ДУ «Інститут дерматології та венерології АМН України», Харків*

## УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОГРАНИЧЕННОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В.

На основании проведенных морфологических исследований у больных ограниченной склеродермией определены особенности патологических изменений в коже и ее составляющих структурах при эритематозной и склеротической стадиях, что требует назначения препарата с противовоспалительным, антифиброзным, иммуносупрессорным действием. Оптимизация лечения больных ограниченной склеродермией с использованием препарата многофункционального действия, пенициллина G, позволила снизить срок лечения до  $17,3 \pm 1,5$  дня, что в 1,4 раза быстрее, чем при применении традиционной терапии с ампициллина натриевой солью.

## IMPROVEMENT OF THERAPY AT PATIENTS WITH CIRCUMSCRIBED SCLERODERMA

Kutasevych Ya. F., Savenkova V. V.

On the basis of morphological researches having been pursued at patients with circumscribed scleroderma we have defined the features of the pathological changes in the skin and its constituent structures at erythematic and sclerotic stages that demands prescription of medicine with anti-inflammatory, antifibrous, immunosuppressive action. The optimization of treatment of patients with circumscribed scleroderma, using drug with multi-functional action – penicillin G, has made possible to lower the duration of the treatment to  $17.3 \pm 1.5$  days, which is 1.4 times faster than the traditional therapy with application of the ampicillin sodium salt.

Обмежена склеродермія (ОСД) – хронічне захворювання сполучної тканини, що характеризується вогнищевими запально-склеротичними змінами шкіри і підлеглих тканин без включення в патологічний процес внутрішніх органів. Захворюваність становить 20-27 нових випадків на 1 млн. популяції на рік [1]. Захворювання зустрічається у представників будь-якої раси; **жінки хворіють у 3,6 разу частіше** за чоловіків. Труднощі, що постають перед практичною медициною у справі діагностики, терапії таї профілактики, перш за все пов'язані з багатфакторним етіопатогенезом і тому вимагають більш глибокого розуміння перебігу хвороби, вивчення механізмів розвитку і спрямованості патологічного процесу, призначення правильного патогенетичного лікування цієї групи захворювань.

Нашу увагу привернув багатфункціональний препарат пеніцилін G, який, як і ампіциліну натрієва сіль:

- пригнічує надлишкове фібриноутворення;
- виказує судинорозширюючу дію;
- покращує мікро циркуляцію;
- спричиняє деполаризацію макроглобуліно-

вих комплексів;

- є слабким імуносупресором, – але й інгібує пролінгідроксилазу – фермент, що дозволяє включити пролін і лізин у поліпептидний ланцюг і залучити вільні амінокислотні залишки до синтезу колагену [13].

Тому **метою** нашої роботи було підвищення ефективності терапії хворих на ОСД на підставі клініко-морфологічних досліджень шкіри.

**Матеріали і методи.** Під нашим спостереженням було 50 хворих на ОСД (32 жінки і 18 чоловіків віком від 20 до 65 років - у середньому  $42,2 \pm 1,3$  року), що мали вогнищеву та лінійну форми; серед них:

- в еритематозній стадії були 26 хворих;
- у склеротичній – 24 хворих.

Десять хворих мали легкий перебіг захворювання, 28 хворих – середній і 12 – тяжкий.

Діагноз ОСД верифікували і встановлювали згідно з клінічними та лабораторними даними [2, 3]. Для виключення хворих із системним захворюванням сполучної тканини використовували рекомендації Європейської протиревматичної ліги щодо діагнозу та ведення цих пацієнтів [4, 5].

Хворі були поділені на дві репрезентативні терапевтичні групи:

- 1 група (25 хворих) одержувала, поряд з традиційною терапією (хінолінові, вітамінні, судинні, гепатопротекторні, магнійвмісні та інші препарати), пеніцилін *G* у дозі 5 млн. ОД 1 раз на добу внутрішньовенно краплинно на 100 мл фізіологічного розчину протягом 20 хвилин; препарат вводили 10 днів при легкому перебігу захворювання і 14 днів – при середньому та тяжкому перебігу;

- 2 група (25 хворих) отримувала традиційну терапію з використанням ампіциліну натрієвої солі у дозі 2 млн. ОД на день; на курс загальна доза становила від 20 до 40 млн. ОД.

Групою контролю були 10 умовно-здорових добровольців.

Усі пацієнти підлягали комплексному клініко-лабораторному обстеженню. У 40 хворих (по 20 з кожної із груп) проводилося вивчення біоптатів шкіри з ділянок ураження за допомогою сучасних морфологічних, гістохімічних, імуногістохімічних, імуноморфологічних досліджень:

- до використання пеніциліну *G*;
- через 10 днів використання пеніциліну *G* – у хворих з легким перебігом захворювання;
- через 14 днів – у хворих із середнім та тяжким перебігом.

Одержані результати порівнювалися з біоптатами шкіри групи контролю.

Для оцінки динаміки патологічного процесу на шкірі хворих у процесі лікування використовували сумарний індекс зменшення її ураження –  $I_k$ , запропонований В.А. Волнухіним і співавт. (2009) [6]. При розрахунку індивідуального сумарного індексу враховувалася

- площа індурації шкіри (см<sup>2</sup>),
- інтенсивність еритеми та індурації шкіри (у балах - від 0 до 3).

У залежності від значенні  $I_k$  констатували:

- стан клінічної ремісії – при  $I_k \geq 95$  %;
- значне покращення – при  $I_k = (51 \dots 94)$  %;
- покращення – при  $I_k = (25 \dots 50)$  %;
- відсутність ефекту – при  $I_k < 25$  %.

Для морфологічного і гістохімічного дослідження біоптати шкіри після фіксації в 10-відсотковому водному розчині нейтрального формаліну піддавали парафіновій проводці, після чого виготовляли зрізи товщиною 4-5 мкм, забарвлювали гематоксиліном і еозином. Для характеристики морфофункціонального стану сполучної тканини препарати забарвлювали за методом Ван Гізона і Маллорі, еластичних воло-

кон – за Вейгертом. Потім виявляли [7-10]:

- дезоксирибонуклеїнову кислоту – за допомогою реакції за Фельгеном–Россенбеком (контроль гідролаз із *HCl*);
- рибонуклеїнову кислоту – за Браше (контроль кристалічної рибонуклеазою);
- глікоген в клітинах - за допомогою ШІК-реакції за Мак Манусом–Хочкісом (контроль з амілазою);
- нейтральні мукополісахариди (НМПС) і кислі глікозаміноглікани (ГАГ) – за допомогою реакції Ріттер–Олесон у тканинах.

Імуногістохімічні дослідження проводили на парафінових зрізах непрямим методом Кунса за методикою М. Бросман (1979) [11].

Колагени типували моноклональними антитілами (МКА) фірми “Novocastra Laboratories Ltd.” до колагенів I і IV типів, а колаген III типу визначали МКА фірми «Імтек лтд» (Росія) до колагену III типу.

Рецептори до ендотеліну-1 визначали МКА фірми “Chemicon” (США) до ендотеліну-1.

Імунокомпетентні клітини верифікували за допомогою МКА фірми “Chemicon” (США) до зрілих *T*-лімфоцитів (*CD3+*), *T*-хелперів (*CD4+*), *T*-супресорів (*CD8+*), *B*-лімфоцитів (*CD22+*), натуральних кілерів (*CD16+*), інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-1 і ІЛ-2, *HLA-Dr*-антигенів. Відносні обсяги імунокомпетентних клітин визначали в одному полі зору мікроскопа в перерахуванні на 100 клітин.

Як люмінесцентну мітку, використовували *F(ab)*-2-фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі «ЛЮОМ-І2». Інтенсивність світіння колагенів і ендотеліну-1 визначали на мікрофлюориметрі з ФЕУ-35 і виражали в умовних одиницях, рівних току, що протікає через вимірювальний прилад і виражений у мікроамперах (мкА).

У роботі обчислювали значення:

- середньої арифметичної (*M*);
- середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ );
- похибки визначення середньої арифметичної (*m*).

За допомогою *t*-критерію Стьюдента–Фішера визначали достовірність розходжень (*p*) порівнюваних групових середніх величин тривалості клінічної ремісії [12].

**Результати та їх обговорення.** У хворих 1 і 2 терапевтичних груп в еритематозній стадії ОСД зміни в шкірі характеризувалися розвитком васкуліту з ознаками запалення ендотеліоцитів з

набряком цитоплазми та ядра, утворенням вакуолей, зонами просвітління навколо каріолеми. Просвіт мікросудин був різко звуженим, утворювалися тромбоцитарні агрегати, виявлялося просочування еритроцитів через стінки судин. Навколо капілярів виявлялися лейко-, плазмо- і лімфоцитарні інфільтрати. Колагенові волокна, що були розташовані навколо мікросудин, були набряклими, виявлялися локуси їх гомогенізації та фрагментації. Зміни сполучної тканини виявлялися в усіх шарах дерми, але ступінь їх вираженості був більшим у сосочковому шарі. Виявлялися скупчення тканинних базофілів, що дегранулювали. Зміни епідермісу проявлялися вакуолізацією цитоплазми базальних епідермоцитів, набряком та зсувом їх ядер до

латеральних ділянок цитолемі. Контури клітин були нечіткими, кількість мітотичних фігур різко зменшувалася. Базальна мембрана (БМ) епідермісу виглядала набряклою, виявлялися поодинокі зони її фрагментації. Усе вищезгадане свідчить про ознаки гострого процесу та явища аутоімунізації.

У хворих спостерігалася дисфункція колагеноутворення, що виявлялася зменшенням вмісту зрілого колагену I типу, і заміна його на незрілий колаген III типу, поява невластивого дермі колагену БМ IV типу. У БМ епідермісу спостерігалася зниження вмісту характерного для них колагену IV типу і поява інтерстиціального колагену III типу (табл. 1).

Таблиця 1 - Інтенсивність світіння різних типів колагенів (мкА) у шкірі хворих на ОСД

Групи спостереження		Колаген IV типу БМ		Колаген I типу	Колаген III типу
		Епідерміс	Судини		
Хворі I групи в еритематозній стадії $n = 13$	до лікування	$0,97 \pm 0,03$ 2, 3, 7, 8, 9	$1,92 \pm 0,02$ 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9	$3,13 \pm 0,32$ 2, 3, 6, 8, 9	$17,3 \pm 1,9$ 2, 5, 9
	після лікування	$1,25 \pm 0,03$ 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	$1,24 \pm 0,05$ 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9	$3,96 \pm 0,71$ 1, 3, 6, 7, 8	$12,51 \pm 0,98$ 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8
Хворі I групи у склеротичній стадії $n = 12$	до лікування	$0,75 \pm 0,04$ 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9	$2,01 \pm 0,04$ 1, 2, 4, 6, 8, 9	$2,23 \pm 0,31$ 1, 2, 4, 9	$21,1 \pm 2,2$ 2, 4, 5, 6, 8, 9
	після лікування	$0,94 \pm 0,01$ 2, 3, 6, 7, 8, 9	$1,66 \pm 0,01$ 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9	$2,98 \pm 0,32$ 3, 6, 9	$14,60 \pm 0,37$ 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9
Хворі II групи в еритематозній стадії $n = 13$	до лікування	$0,95 \pm 0,04$ 2, 3, 7, 9	$1,94 \pm 0,04$ 2, 4, 6, 8, 9	$2,98 \pm 0,31$ 6, 9	$17,2 \pm 1,7$ 2, 3, 4, 9
	після лікування	$0,99 \pm 0,02$ 2, 3, 4, 7, 8, 9	$1,56 \pm 0,02$ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9	$2,17 \pm 0,18$ 1, 2, 4, 5, 9	$15,4 \pm 1,26$ 2, 3, 7, 9
Хворі II групи у склеротичній стадії $n = 12$	до лікування	$0,73 \pm 0,06$ 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9	$1,99 \pm 0,03$ 1, 2, 4, 6, 8, 9	$2,48 \pm 0,63$ 2, 9	$20,4 \pm 2,3$ 2, 4, 6, 9
	після лікування	$0,86 \pm 0,05$ 1, 2, 3, 4, 6, 7, 9	$1,82 \pm 0,02$ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9	$2,34 \pm 0,33$ 1, 2, 9	$17,37 \pm 1,12$ 2, 3, 4, 9
Здорові особи (норма), $n = 10$		$1,56 \pm 0,04$ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	$0,78 \pm 0,01$ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	$4,22 \pm 0,4$ 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8	$10,12 \pm 1,7$ 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8

#### ПРИМІТКИ:

- 1 – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи в еритематозній стадії до лікування;
- 2 – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи в еритематозній стадії після лікування;
- 3 – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи у склеротичній стадії до лікування;
- 4 – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи у склеротичній стадії після лікування;
- 5 – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи в еритематозній стадії до лікування;
- 6 – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи в еритематозній стадії після лікування;
- 7 – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи у склеротичній стадії до лікування;
- 8 – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи у склеротичній стадії після лікування;
- 9 – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими особами.

Основною патогенетичною ланкою, що сприяє у подальшому вираженому склерозу і гіалінозу сполучної тканини дерми, а також порушенню стромально-паренхіматозних відносин у шкірі, є зміна структур колагенів БМ епідермісу і дерми з утворенням нового комплексу колагенів III і IV типів на фоні активації натуральних кілерів і збільшення синтезу ІЛ-1 і з появою в дермі невластивого сполучній тканині колагену IV типу,

який у нормі забезпечує механічну стабільність і нерозчинність БМ на фоні зниження вмісту стромального колагену I типу.

Імуногістохімічне й імуноморфологічне дослідження (табл. 2) шкіри дослідних хворих виявило збільшення кількості загальних T-лімфоцитів, і особливо (рис. 1 на вкладці):

- CD4+ – у 6 разів;
- CD8+ – у 3 рази.

Таблиця 2 - Відносна кількість основних типів імунних клітин у лімфоїдних інфільтратах шкіри хворих на ОСД і ХЧВ у полі зору  $\times 400$  (у перерахунку на 100 клітин)

Групи спостереження		CD3+	CD22+	CD16+	CD8+	CD4+
Хворі I групи в еритематозній стадії $n = 13$	до лікування	69,3 $\pm$ 5,4 <sub>9</sub>	21,0 $\pm$ 1,6 <sub>2, 4, 6, 9</sub>	10,8 $\pm$ 0,7 <sub>3, 7</sub>	9,5 $\pm$ 1,9 <sub>2, 4, 9</sub>	35,3 $\pm$ 3,7 <sub>2, 4, 6, 8, 9</sub>
	після лікування	61,3 $\pm$ 2,9	32,8 $\pm$ 1,2 <sub>1, 3, 5, 6, 7, 8</sub>	10,6 $\pm$ 0,6 <sub>3, 7</sub>	4,5 $\pm$ 0,9 <sub>1, 3, 5, 7, 9</sub>	8,7 $\pm$ 1,1 <sub>1, 3, 5, 7, 8, 9</sub>
Хворі I групи у склеротичній стадії $n = 12$	до лікування	70,0 $\pm$ 8,0 <sub>9</sub>	21,0 $\pm$ 2,5 <sub>2, 4, 6, 9</sub>	9,0 $\pm$ 0,5 <sub>1, 2</sub>	10,0 $\pm$ 2,0 <sub>2, 4, 6, 9</sub>	31,0 $\pm$ 2,0 <sub>2, 4, 6, 8, 9</sub>
	після лікування	60,7 $\pm$ 2,8	31,9 $\pm$ 1,1 <sub>1, 3, 5, 6, 7, 8</sub>	10,1 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,8 <sub>1, 3, 5, 7, 9</sub>	7,2 $\pm$ 0,7 <sub>1, 3, 5, 7, 8, 9</sub>
Хворі II групи в еритематозній стадії $n = 13$	до лікування	68,9 $\pm$ 5,2 <sub>9</sub>	21,2 $\pm$ 1,5 <sub>2, 4, 9</sub>	10,9 $\pm$ 0,7 <sub>7</sub>	9,7 $\pm$ 1,8 <sub>2, 4, 6, 9</sub>	34,8 $\pm$ 3,6 <sub>2, 4, 6, 8, 9</sub>
	після лікування	65,4 $\pm$ 2,6 <sub>9</sub>	25,4 $\pm$ 1,8 <sub>1, 2, 3, 4, 9</sub>	10,6 $\pm$ 0,5 <sub>7</sub>	6,4 $\pm$ 1,4 <sub>3, 5, 9</sub>	9,4 $\pm$ 2,1 <sub>1, 3, 5, 7, 8, 9</sub>
Хворі II групи у склеротичній стадії $n = 12$	до лікування	68,3 $\pm$ 5,9 <sub>9</sub>	21,2 $\pm$ 2,5 <sub>2, 4, 9</sub>	9,3 $\pm$ 0,6 <sub>1, 2, 5, 6</sub>	9,7 $\pm$ 1,8 <sub>2, 4, 9</sub>	30,3 $\pm$ 2,1 <sub>2, 4, 6, 8, 9</sub>
	після лікування	65,1 $\pm$ 2,5 <sub>9</sub>	24,7 $\pm$ 2,3 <sub>2, 4, 9</sub>	9,6 $\pm$ 0,8	6,2 $\pm$ 1,7 <sub>9</sub>	20,6 $\pm$ 2,7 <sub>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9</sub>
Здорові особи (норма), $n = 10$		57,0 $\pm$ 4,0 <sub>1, 3, 5, 6, 7, 8</sub>	33,0 $\pm$ 0,5 <sub>1, 3, 5, 6, 7, 8</sub>	10,0 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 0,06 <sub>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sub>	6,0 $\pm$ 0,3 <sub>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sub>

Продовження таблиці 2

Групи спостереження		$\frac{CD4+}{CD8+}$	HLA-DR	Клітини-продуценти ІЛ	
				ІЛ-1	ІЛ-2
Хворі I групи в еритематозній стадії $n = 13$	до лікування	3,9 $\pm$ 0,4 <sub>2, 3, 4, 6, 8, 9</sub>	2,2 $\pm$ 0,5 <sub>2, 4, 9</sub>	0,87 $\pm$ 0,07 <sub>2, 3, 4, 6, 7, 8, 9</sub>	0,84 $\pm$ 0,06 <sub>2, 4, 6, 8, 9</sub>
	після лікування	2,3 $\pm$ 0,3 <sub>1, 3, 5, 7</sub>	1,4 $\pm$ 0,3 <sub>1, 3, 5, 9</sub>	0,21 $\pm$ 0,06 <sub>1, 3, 5, 7, 8, 9</sub>	0,29 $\pm$ 0,06 <sub>1, 3, 5, 7, 8, 9</sub>
Хворі I групи у склеротичній стадії $n = 12$	до лікування	3,1 $\pm$ 0,3 <sub>1, 2, 4, 9</sub>	2,2 $\pm$ 0,1 <sub>2, 4, 9</sub>	0,71 $\pm$ 0,03 <sub>1, 2, 4, 5, 6, 8, 9</sub>	0,91 $\pm$ 0,05 <sub>2, 4, 6, 8, 9</sub>
	після лікування	2,2 $\pm$ 0,2 <sub>1, 3, 5, 7</sub>	1,3 $\pm$ 0,4 <sub>1, 3, 5, 9</sub>	0,22 $\pm$ 0,05 <sub>1, 3, 5, 7, 8, 9</sub>	0,27 $\pm$ 0,04 <sub>1, 3, 5, 7, 8, 9</sub>
Хворі II групи в еритематозній стадії $n = 13$	до лікування	3,7 $\pm$ 0,5 <sub>2, 4, 9</sub>	2,3 $\pm$ 0,4 <sub>2, 4, 9</sub>	0,86 $\pm$ 0,05 <sub>2, 3, 4, 6, 7, 8, 9</sub>	0,87 $\pm$ 0,06 <sub>2, 4, 6, 8, 9</sub>
	після лікування	2,8 $\pm$ 0,4 <sub>1, 9</sub>	1,8 $\pm$ 0,3 <sub>9</sub>	0,34 $\pm$ 0,08 <sub>1, 3, 5, 7, 9</sub>	0,36 $\pm$ 0,06 <sub>1, 3, 5, 7, 8, 9</sub>
Хворі II групи у склеротичній стадії $n = 12$	до лікування	3,2 $\pm$ 0,3 <sub>2, 4, 9</sub>	2,2 $\pm$ 0,5 <sub>9</sub>	0,69 $\pm$ 0,04 <sub>1, 2, 4, 5, 6, 8, 9</sub>	0,92 $\pm$ 0,04 <sub>2, 4, 6, 8, 9</sub>
	після лікування	2,8 $\pm$ 0,4 <sub>1, 9</sub>	1,7 $\pm$ 0,4 <sub>9</sub>	0,48 $\pm$ 0,09 <sub>1, 2, 3, 4, 5, 7, 9</sub>	0,63 $\pm$ 0,09 <sub>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9</sub>
Здорові особи (норма), $n = 10$		2,0 $\pm$ 0,2 <sub>1, 3, 5, 6, 7, 8</sub>	0,5 $\pm$ 0,03 <sub>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sub>	0,1 $\pm$ 0,01 <sub>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sub>	0,2 $\pm$ 0,02 <sub>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sub>

## ПРИМІТКИ:

- <sup>1</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи в еритематозній стадії до лікування;
- <sup>2</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи в еритематозній стадії після лікування;
- <sup>3</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи у склеротичній стадії до лікування;
- <sup>4</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи у склеротичній стадії після лікування;
- <sup>5</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи в еритематозній стадії до лікування;
- <sup>6</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи в еритематозній стадії після лікування;
- <sup>7</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи у склеротичній стадії до лікування;
- <sup>8</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи у склеротичній стадії після лікування;
- <sup>9</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими особами.

Це підтверджує і кількісна оцінка клітин, що експресують рецептори до HLA-DR антигену, основного антигену гістосумісності, яка свідчить про те, що переважною популяцією клітин у дермальних інфільтратах є зрілі T-лімфоцити (рис. 2 на вкладці). Спостерігалася також активація функції натураль-

них кілерів (CD16+). Активація T-системи імунітету спричинила за собою збільшення кількості клітин продуцентів ІЛ-1 і ІЛ-2, активацію ендотелію, у результаті чого збільшується кількість ендотеліну-1 у стінках судин (табл. 3), порушення їх проникності, набряк тканин і збocenня синтезу колагену.



Таблиця 3 - Інтенсивність світіння ендотеліну-1 у судинах шкіри хворих на ОСД (мкА)

Групи спостереження		Ендотелін-1
Хворі I групи в еритематозній стадії, $n = 13$	до лікування	$4,75 \pm 0,05$ 2, 4, 6, 8, 9
	після лікування	$2,36 \pm 0,03$ 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
Хворі I групи у склеротичній стадії, $n = 12$	до лікування	$4,81 \pm 0,02$ 2, 4, 6, 8, 9
	після лікування	$2,74 \pm 0,05$ 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9
Хворі II групи в еритематозній стадії, $n = 13$	до лікування	$4,72 \pm 0,06$ 2, 4, 6, 8, 9
	після лікування	$3,46 \pm 0,03$ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9
Хворі II групи у склеротичній стадії, $n = 12$	до лікування	$4,83 \pm 0,05$ 2, 4, 6, 8, 9
	після лікування	$3,66 \pm 0,04$ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9
Здорові особи (норма), $n = 10$		$1,94 \pm 0,02$ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8

## ПРИМІТКИ:

- <sup>1</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи в еритематозній стадії до лікування;
- <sup>2</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи в еритематозній стадії після лікування;
- <sup>3</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи у склеротичній стадії до лікування;
- <sup>4</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими I групи у склеротичній стадії після лікування;
- <sup>5</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи в еритематозній стадії до лікування;
- <sup>6</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи в еритематозній стадії після лікування;
- <sup>7</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи у склеротичній стадії до лікування;
- <sup>8</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно із хворими II групи у склеротичній стадії після лікування;
- <sup>9</sup> – відмінності достовірні ( $p < 0,05$ ) порівняно зі здоровими особами.

У шкірі здорових добровольців на імуногістохімічних препаратах визначено, що  $CD4^{+}$ - і  $CD8^{+}$ -лімфоцити в епідермісі практично були відсутні. У дермі зустрічалися поодинокі клітини. Сума  $CD4^{+}$  та  $CD8^{+}$  становила приблизно 20 % клітинного складу периваскулярних інфільтратів. *HLA-DR* клітини у здорових добровольців виявляли як в епідермісі, так і в дермі, що спостерігалось у вигляді конгломератів клітин з переплетеними відростками.

У хворих I і II терапевтичних груп у склеротичній стадії відзначалися:

- склероз та гіаліноз дерми і витончення сосочкового і потовщення сітчастого її шарів;

- гомогенізація колагенових і зменшення кількості еластичних волокон;

- збільшення кількості нейтральних мукополісахаридів у основній речовині дерми;

- розповсюджена редукція судинної мережі;

- зниження обмінних процесів у епідермісі і збережених клітинах дерми;

- атрофія придатків шкіри.

На фоні склеротичних змін у дермі синтез нормальних типів колагену в ній збачений – колаген I типу в дермі залишається в низьких концентраціях (рис. 3 на вкладці), а колаген III типу збільшений у 2 рази, що супроводжується появою в дермі невластивого їй колагену IV типу, хоча й у невеликій кількості (табл. 1).

Залишалася порушеною структура БМ епідермісу, про що свідчив низький вміст колагену IV типу і збільшення в 2 рази нетипового для БМ колагену III типу і відкладення імунних комплексів (рис. 4 на вкладці). Потовщали і стінки судин та їх БМ, залишилося посилення і світіння ендотеліну-1 і колагену III типу.

Імуногістохімічне й імуноморфологічне дослідження шкіри у хворих на ОСД у склеротичній стадії виявило (табл. 2):

- збільшення кількості *T*-лімфоцитів порівняно з нормою, особливо:

1)  $CD4^{+}$  – у 4,7 разу;

2)  $CD8^{+}$  – у 3,3 разу;

- підвищений відносний обсяг клітин з *HLA-DR* антигеном;

- активацію функції натуральних кілерів  $CD16^{+}$  (у 1,4 разу).

Це все призвело до збільшення кількості клітин продуцентів ІЛ-1 (у 5 разів) і ІЛ-2 (у 3 рази), активації ендотелію, у результаті чого збільшилася кількість ендотеліну-1 (у 1,9 разу) у стінках судин та спостерігалось порушення їх проникності, набряк тканин і збачення синтезу як інтерстиціального колагену, так і колагену БМ судин та епідермісу (табл. 3).

У хворих I групи, що знаходилися в еритематозній стадії, після закінчення курсу пеніциліну *G* спостерігалось зменшення альтеративно-ексудативних процесів у епідермісі та дермі. Практично зникли плазматичне просочування та фібриноїдний набряк стінок судин та стромі, тобто дезорганізація сполучної тканини. Прояви екзоцитозу імунних клітин у епідермісі були поодинокими, як і прояви васкуліту з інфільтрацією стінок судин і периваскулярних просторів імунокомпетентними клітинами. У аналогічних хворих 2 групи спостерігалася лише тенденція

до нормалізації зазначених процесів.

У хворих 1 групи, що перебували у склеротичній стадії, у вказаний термін спостерігалася не дуже виразна атрофія епідермісу та придатків шкіри, склероз був відсутнім, а гіаліноз не спостерігався, як і не розвивався склероз усієї товщі дерми і гіподерми, тоді як у групі порівняння у цей період стромально-судинні зміни та інтенсивність імунного запалення були ще достатньо високими на фоні їх затухання порівняно з вихідними даними.

Разом з тим, слід відзначити, що незалежно від результатів лікування має місце збочення синтезу колагену, тобто у дермі з'являється колаген базальних мембран IV типу, а в базальних мембранах епідермісу і судин з'являються стромальні колагени I і III типів. Слід вказати, що у шкірі хворих основної групи немає такого значного накопичення зрілого колагену I типу, що і обумовлює менші склеротичні зміни у шкірі. У залишкових лімфоїдних інфільтратах дерми хворих основної групи спостерігалася зниження кількості *T*-хелперів (*CD4+*), *T*-супресорів (*CD8+*), хоча вони, як і *HLA-DR+* залишалися дещо підвищеними, однак у статистично меншій кількості, ніж у групі порівняння.

Уже на третю добу проведення комплексної терапії спостерігалася:

- у хворих 1 групи – зменшення інтенсивності еритеми та ущільнення; середній  $I_k$  становив 38 %, що характеризувало покращення шкірного статусу у хворих;

- у хворих 2 групи середній  $I_k$  становив 23 %, що характеризувало відсутність ефекту.

На сьому добу проведення комплексної терапії середній  $I_k$  становив:

- у хворих 1 групи – 53 %, що відповідало значному покращенню;

- у хворих групи порівняння – 27 %, що відповідало нижній межі покращення.

На 11-ту добу середній  $I_k$  становив:

- у хворих з легким перебігом захворювання, після закінчення курсу терапії пеніциліну *G* – 93 %, що було верхньою межею значного покращення.

- у хворих із легким перебігом 2-ї терапевтичної групи – 49 %, що відповідало верхньої межі коридору «покращення».

На 15-ту добу середній  $I_k$  становив:

- у хворих із середнім і тяжким перебігом захворювання, після закінчення курсу терапії пеніциліном *G* – 90 %, що характеризувало значне покращення;

- у хворих із середнім і тяжким перебігом 2 групи – 47 %, що також характеризувало стан покращення.

У пацієнтів 1 групи після закінчення курсу пеніциліну *G* негативного впливу на основні показники гомеостазу не було виявлено, спостерігалася їх нормалізація.

У результаті проведених досліджень установлено, що розроблений нами метод лікування хворих на ОСД з використанням пеніциліну *G* дозволив:

- значно зменшити порушення метаболізму сполучної тканини;

- знизити середні терміни досягнення клінічної ремісії до  $17,3 \pm 1,5$  дня, що в 1,4 разу швидше, ніж у групі порівняння.

Клінічна ремісія у хворих на ОСД дослідної групи спостерігалася у 76 % осіб, покращення – у 24 %, тоді як серед пацієнтів групи порівняння клінічна ремісія спостерігалася у 64 %, покращення – у 28 %, без змін – у 8 % осіб.

Таким чином, використання пеніциліну *G* як багатофункціонального препарату з вираженим антифібротичним ефектом у дозі, відповідній до тяжкості перебігу захворювання, у комплексній терапії хворих на ОСД підвищує ефективність терапії порівняно з традиційним використанням ампіциліну натрієвої солі та може бути рекомендований для застосування у практичній охороні здоров'я.

## Висновки

1. Встановлено, що морфогенез ОСД змінюється залежно від стадії. Еритематозна стадія характеризується альтеративно-ексудативними процесами в епідермісі і переважно в сосочковому шарі дерми. При склеротичній стадії у хворих спостерігається стоншення епідермісу та виражений гіперкератоз. Сосочковий та ретикулярний шари дерми зливаються з гіподермою, склерозовані та частково гіалінізовані.

2. Незалежно від стадії, при ОСД відбувається

не тільки руйнування, але й збочення синтезу колагену в усіх складових структурах дерми, де з'являється невласливий їм колаген судинних і базальних мембран IV типу і зменшується вміст стромального колагену I і III типів. В епідермальній та судинній базальних мембранах з'являється не власливий їм колаген III типу на тлі значного зниження власливого їм колагену IV типу. Такий колаген структурно та функціонально нестабільний, швидко руйнується, що призводить до

рецидивів і хронізації процесу на фоні імунного запалення та редукції судинного русла.

3. Особливістю стромоутворення при ОСД є те, що переважним стає не загальнобіологічний шлях синтезу колагену - через проліферацію фібробластів і відтворення ними елементів сполучної тканини, а біохімічний шлях синтезу патологічних, невластивих нормі складових сполучної тканини на фоні зниження кількості клітинних елементів строми і судин у дермі, що склерозується.

4. Особливістю місцевих імунних реакцій при ОСД є накопичення в шкірі загальної кількості зрілих загальних *T*-лімфоцитів (*CD3+*), особливо *T*-хелперів (*CD4+*), *T*-супресорів (*CD8+*), клітин-продуцентів ІЛ-1 та ІЛ-2, посилення експресії рецепторів до *HLA-Dr*-антигену на фоні зниження кількості *B*-лімфоцитів (*CD20+*) порівняно з нормою.

5. Ознакою загасання гостроти процесу, завершення альтеративно-ексудативних процесів у

дермі і переходу в склеротичну стадію є зниження в ній кількості загальних зрілих *T*-лімфоцитів (*CD3+*), *T*-хелперів (*CD4+*), особливо клітин-продуцентів ІЛ-1 і нормалізація імунорегуляторного індексу порівняно з їх кількістю при еритематозній стадії ОСД.

6. Нами оптимізовано метод лікування хворих на ОСД з урахуванням перебігу захворювання з використанням пеніциліну *G* як протизапального, антисклеротичного, імуносупресорного препарату на фоні традиційної терапії, що дозволяє значно зменшити порушення метаболізму сполучної тканини, знизити середні терміни досягнення клінічної ремісії до  $17,3 \pm 1,5$  дня, що в 1,4 разу швидше, ніж у групі порівняння. Клінічна ремісія у хворих на ОСД дослідної групи спостерігалася у 76 % осіб, покращення – у 24 %, тоді як серед пацієнтів групи порівняння клінічна ремісія спостерігалася у 64 %, покращення – у 28 %, без змін – у 8 % осіб.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Пособие для врачей, интернов и студентов / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
2. Рациональна діагностика та лікування в дерматології та венерології / За ред. І. І. Маврова // Довідник лікаря «Дерматолог-Венеролог». – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – 344 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медпресс-информ, 2004. – 920 с.
4. Коваленко В.Н., Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. – К., 2002. – 244 с.
5. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67. – P. 195–205.
6. Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Катунина О.Р. Особенности нарушений Т-клеточных иммунных процессов в коже больных ограниченной склеродермией и их динамика в процессе УФА-1 терапии // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 6. – С. 74–80.
7. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. – М.: Мир, 1960. – 648 с.
8. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – М., 1961. – 339 с.
9. Микроскопическая техника: руководство / Под ред. Д.С.Саркисова, Л.Ю.Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
10. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и практическая). – М.: Иностран. лит., 1962. – 962 с.
11. Brosman M. Immunofluorescence vysetrovanie formal-parafinoveho materialu // Cs. Patol. – 1979. – Vol. 15, No 4. – P. 215–220.
12. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
13. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний / Под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 736 с.



**Рисунок к статье**  
**Кутасевич Я. Ф., Савенкова В. В.**  
**Удосконалення терапії хворих на обмежену склеродермію**

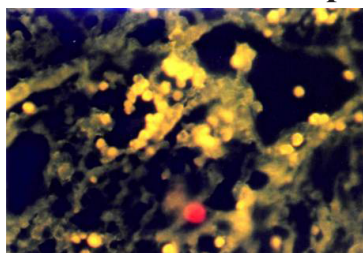


Рисунок 1. Хвора М., 45 років, вогнищева розповсюджена склеродермія, еритематозна стадія. Периваскулярні скупчення *CD3+* лімфоцитів у дермі. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до *CD3+*,  $\times 400$

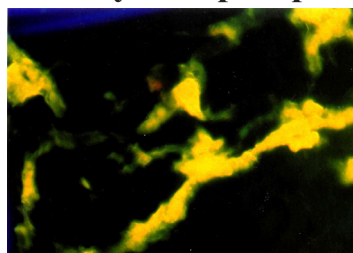


Рисунок 2. Хвора К., 37 років, вогнищева розповсюджена склеродермія, еритематозна стадія. Виражена експресія *HLA-DR* антигену. Непрямий метод Кунса з МКА до *HLA-Dr* антигену,  $\times 900$ .

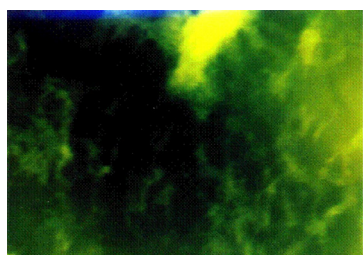


Рисунок 3. Хвора К, 57 років, обмежена склеродермія, склеротична стадія. Слабке світіння колагену I типу в дермі при склеротичній формі склеродермії. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену I типу,  $\times 600$ .

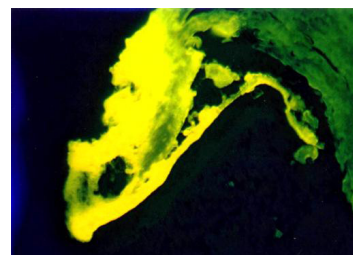


Рисунок 4. Хвора К., 59 років, обмежена склеродермія, склеротична стадія. Яскраве світіння колагену III типу в епідермальній базальній мембрані та підлеглій дермі. Непрямий метод Кунса з моноклональними антитілами до колагену III типу,  $\times 200$ .

**Рисунок к статье**  
**Бондар С. А., Поліщук Д. С., Поліщук С. Й.**  
**Клінічний випадок сімейної спадкової доброякісної форми пігментно-сосочкової дистрофії шкіри**



Рисунок 1



Рисунок 2



Рисунок 3

**Рисунок к статье**  
**Галныкина С.А., Козлова М.В.**  
**Клинический случай тепловой эритемы (*erythema ab igne*)**



Рисунок 1

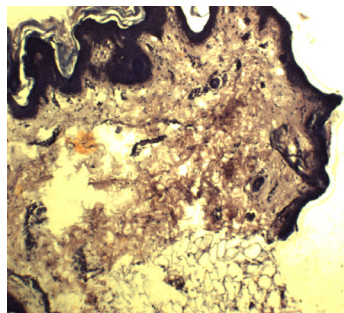


Рисунок 2

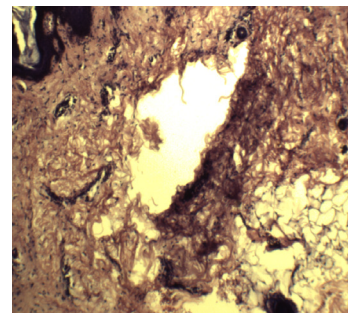


Рисунок 3